

Título: FIBROSIS QUÍSTICA

Codificación CIE 10 (E84.9 fibrosis quística, sin otra especificación)

Problema: Enfermedad de herencia autosómica recesiva resultado de las mutaciones de un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7, de evolución crónica, progresiva, multisistémica, y discapacitante con elevada mortalidad en la población pediátrica. La incidencia nacional se estima en 1:11.252 recién nacidos. El promedio de supervivencia es de 9 años. (1)

La FQ altera el normal funcionamiento de las glándulas exócrinas principalmente en pulmones, páncreas, hígado y aparato reproductor. El diagnóstico se plantea frente a un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina, elevación de los niveles de cloro en el sudor, azoospermia obstructiva e historia familiar, y se confirma con dos exámenes de electrolitos en sudor positivos, sin embargo por su complejidad genética en algunos casos será necesario un estudio genético confirmatorio (2).

La evaluación médica es periódica y personalizada para cada paciente, la evolución del progreso de la enfermedad permitirá determinar las mejores estrategias con el objetivo es establecer el grado de severidad clínico y determinar las conductas para el manejo individual. Se establece según el puntaje clínico de Schwachman y el puntaje radiológico de Brasfield, (ver anexos) si ambos puntajes no establecen el mismo grado de severidad, debe considerarse el más grave. Si el puntaje establece como leve el grado de severidad de un paciente, pero éste tiene insuficiencia pancreática, debe ser catalogado inmediatamente como moderado. Además los pacientes colonizados crónicamente con *P. aeruginosa* deben ser clasificados en un grado superior de severidad.

CLASIFICACION DEL GRADO DE SEVERIDAD

Grado de severidad	Clínica o puntaje de Schwachman	Radiografía de tórax Puntaje de Brasfield	Oximetría de pulso	Estudio funcional Pulmonar
Leve	75 – 64	25 – 20	> 94%	CVF > 80% VEF1 > 70%
Moderado	63 – 30	19 – 10	90 – 93%	CVF 60 - 79% VEF1 40 - 69%
Grave	< 29	< 9	< 89 %	CVF < 59% VEF1 < 39%

Objetivos terapéuticos:

1. Prevención
2. Tratamiento para los síntomas respiratorios
3. Soporte nutricional adecuado

PREVENCION

El paciente con FQ al igual que otros niños debe cumplir con el plan de vacunación nacional, pero adicionalmente recibirá las vacunas antigripal, antineumococica, anti varicela, adicionalmente se aconseja que el paciente también reciba las vacunas anti rotavirus y contra la hepatitis A y B.

TRATAMIENTO DE LOS SINTOMAS RESPIRATORIOS.

La enfermedad pulmonar es la mayor causa de morbilidad en los pacientes con FQ (3). El defecto genético es el responsable de la producción de secreciones extremadamente viscosas que se organizan formando tapones mucosos donde prolifera una variada microbiología que inicialmente se caracteriza por la colonización con *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, entre otros gram negativos. (3)

El tratamiento para la patología respiratoria consiste en utilizar sustancias que permiten fluidificar las secreciones (dornasa alfa, solución salina); sustancias que dilatan los bronquios (broncodilatadores combinados); medicamentos para controlar las infecciones (antibióticos orales o EV); medicamentos

para tratar la colonización por *P. aeruginosa* (antibióticos inhalatorios), tratamiento preventivo con vacunas (neumococo, gripe estacional) y para la expulsión de secreciones (terapia respiratoria convencional y dispositivos PEP) (4)

PRINCIPIOS ACTIVOS		0 – 5 AÑOS	6- 12	13-64	VIA ADMINISTRACION
Mucolíticos					
1	Alfa dornasa (ampolla monodosis)	2,5mg/2,5ml/24h	2,5 mg/2,5ml/24h	2,5 mg/2,5ml/12h	Inhalatoria diaria
2	Solución hipersal 3,5% y 7%	3,5%/5ml/24h	3,5%/5ml/12h	7%/5ml/12h	Inhalatoria diaria
Broncodilatadores					
1	Salbutamol + Bromuro de ipatropio (ampolla monodosis)	3mg/0,5 mg/2,5ml /d	3mg/0,5 mg/2,5ml/ /12h	3mg/0,5 mg /2,5ml/12h	Inhalatoria diaria
Antibióticos					
1	Amoxicilina clavulanico	30-50 mg/Kg/d	30-50 mg/Kg/d	500 – 875 mg/8h	Vía oral
		100 mg/kg/d	100 mg/kg/d	1 -2 gr/6h	Vía endovenosa
2	Cloxacilina	100 -200 mg/kg/d	100 -200 mg/kg/d	1-2 gr/6h	Vía endovenosa
3	Piperacilina/Tazobactan	300 mg/kg/d	300 mg/kg/d	2-4 gr/6h	Vía endovenosa
1	Cefadroxilo	50-100 mg/kg/d	50-100 mg/kg/d	500 – 1000 mg/12 h	Vía oral
2	Cefuroxima	100 -200 mg/kg/d	100 -200 mg/kg/d	750- 1500 mg /6h	Vía endovenosa
3	Cefotaxima	100 -200 mg/kg/d	100 -200 mg/kg/d	1-2 gr/8h	Vía endovenosa
4	Ceftriaxona	50 - 100 mg/kg/d	50 - 100 mg/kg/d	1-2 gr/24h	Vía endovenosa
5	Ceftazidima	100 -300 mg/kg/d	100 -300 mg/kg/d	1-3 gr/6- 8h	Vía endovenosa
1	Gentamicina	5-10 mg/kg/d	5-10 mg/kg/d	5-10 mg/kg/24h	Vía endovenosa
2	Amikacina	20-30 mg/kg/d	20-30 mg/kg/d	20-30 mg/kg/24h	Vía endovenosa
3	Tobramicina	5-10 mg/kg/d	5-10 mg/kg/d	5-10 mg/kg/24h	Vía endovenosa
		300 mg/5ml/12h	300 mg/5ml/12h	300 mg/5ml/12h	Vía inhalatoria en ciclos de 28 días
1	Imepenem	60-100 mg/kg/d	60-100 mg/kg/d	0,5 – 1gr/6h	Vía endovenosa
2	Meropenem	120 mg/kg/d	120 mg/kg/d	1-2 gr/8h	Vía endovenosa
3	Aztreonam	150- 200 mg/kg/d	150- 200 mg/kg/d	1 - 2gr/8h	Vía endovenosa
1	Ciprofloxacino	20 -40 mg/Kg/d	20 -40 mg/Kg/d	700 -1000 mg /12h	Vía oral

		4 – 15 mg/kg/d	4 – 15 mg/kg/d	200 – 400 mg/12h	Vía endovenosa
2	Trimetropina sulfametoxazol	6 mg/kg/d	6 mg/kg/d	160 mg/12h	Vía oral
		10 mg/kg/d	10 mg/kg/d	160 mg/12h	Vía endovenosa
3	Vancomicina	40 mg/kg/d	40 mg/kg/d	1 gr/12 h	Vía endovenosa
4	Linezolid	30 mg/kg/d/8h	30 mg/kg/d/8h	1 – 2 gr/12h	Vía oral
5	Rifampicina	15 – 20 mg/kg/d	15 – 20 mg/kg/d	600 – 1200 mg/d	Vía oral
1	Azitromicina	10 mg/kg/trisemanal	250 mg/ trisemanal	500 mg/trisemanal	Vía oral

Principio activo: Alfa dornasa

Presentación: Ampollas de 2.5 mg/2,5 mL (solución para nebulizar) caja x 6.

Posología y forma de administración: Una ampolla de Alfa dornasa 2,5 mL de solución sin diluir diaria, o según indicación del médico, debe ser administrada por vía inhalatoria utilizando para ello un sistema compuesto por una pipeta nebulizadora PARI LC SPRINT reutilizable y un compresor PARI Proneb Ultra o de VilBiss PulmoAide. (5)

La alfa dornasa humana hidroliza el ADN del esputo y reduce la viscosidad del esputo que se forma en la fibrosis quística, por tanto ayuda a controlar las infecciones respiratorias y reducir las hospitalizaciones. Los pacientes deben mantener el tratamiento en forma regular, incluido el régimen habitual de fisioterapia respiratoria. La administración puede mantenerse sin riesgos en pacientes que sufran una agudización de una infección respiratoria.

Indicaciones: Pacientes con fibrosis quística

Principio activo: Tobramicina

Presentación: Ampollas 300 mg/5 mL (solución para nebulizar) caja x 56.

Posología y forma de administración: Una ampolla de Tobramicina 5 ml de solución sin diluir cada 12 horas en ciclos de 28 días (28 días ON – 28 días OFF). Debe ser administrada por vía inhalatoria utilizando para ello un sistema compuesto por una pipeta nebulizadora PARI LC SPRINT reutilizable y un compresor PARI Proneb Ultra o de VillBis PulmoAide. (6)

Indicaciones: Pacientes con FQ infectados o colonizados con *Pseudomonas aeruginosa*; como tratamiento de primo infección y/o erradicación, de exacerbación moderada o tratamiento supresivo.

Precauciones: Se recomienda una pipeta nebulizadora para cada medicamento a nebulizar, no se deben mezclar los medicamentos a nebulizar entre sí. La administración de un antibiótico nebulizado debe ser precedida de la administración de un broncodilatador combinado de corta duración (salbutamol + ipratropio), seguido por la administración de alfa dornasa, se debe tener un periodo de 30 minutos entre la administración de alfa dornasa y el antibiótico nebulizado. Si el paciente tiene indicación de esteroides inhalados, este se lo realizara al final de todo. (5-6)

Efectos indeseables: Tos, disfonía generalmente son transitorios y no requieren la supresión de los tratamientos nebulizados. El uso prolongado de medicamentos nebulizados, pudiera conducir al desarrollo de resistencia o sobre infección por hongos, estos efectos se pueden prevenir con un adecuado aseo de los equipos y el cumplimiento estricto de las indicaciones medicas. (5-6)

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Primera infección por P. aeruginosa: Se debe tratar siempre en forma agresiva para evitar que la infección se vuelva crónica. Está indicada tobramicina por 28 días mas ciprofloxacina por vía oral,

en el adulto 750 mg dos veces al día, en niños de 5 a 17 años, hasta 20 mg/kg de peso corporal dos veces al día por 3 semanas. Si el cultivo es negativo se completaran tres ciclos de tobramicina y controles periódicos de secreción bronquial. Si el cultivo de control continúa positivo se debe hospitalizar y tratar igual que una exacerbación, si los cultivos persisten positivos se tratara como un colonizado crónico. (6)

Primera infección con S. aureus: cloxacilina por vía oral 500 mg, quid, adultos, durante 3 semanas (cápsulas 500 mg y suspensión 125-250 mg/5 mL), 250 mg quid en niños de 2 a 10 años, 125 mg en niños hasta 2 años de edad. Como alternativa se puede usar amoxicilina + ácido clavulánico o azitromicina. En caso de patógenos meticilino resistentes, hospitalizar al paciente para tratar con vancomicina IV durante 3 semanas, se debe continuar el tratamiento con linezolid oral por 6 meses. (7)

Infección por H. influenza: amoxicilina + ácido clavulánico por 30 días. Dosis en niños sobre 12 años de edad 250 mg cada 8 horas; 6 a 12 años 250 mg cada 8 horas; 1 a 6 años 125 mg cada 8 horas; menos de un año 25 mg/kg/día, divididos en tres dosis. Este esquema se calcula en términos de concentración de amoxicilina y puede ser aumentada al doble en casos graves. Presentaciones polvo para suspensión amoxicilina + ácido clavulánico 125+31.25 mg/5 mL y 250+62.5 mg/5 mL; tabletas de 500+125 mg. Se debe evitar el uso de antibióticos orales de amplio espectro (cefalosporinas) por mayor riesgo de colonización por P. aeruginosa. (7)

TRATAMIENTO DE LOS SINTOMAS DIGESTIVOS Y NUTRICIONALES.

La nutrición es un componente básico en la FQ, el estado nutricional se encuentra directamente relacionado con la afectación pulmonar. El 85 - 90% de los pacientes sufren de insuficiencia pancreática por lo cual requieren de enzimas de reemplazo pancreático que facilitan la digestión y absorción de los alimentos (grasas, proteínas y azúcares, así como la administración diaria de vitaminas liposolubles A, D, E y K. (8)

PRINCIPIOS ACTIVOS		1-5	6 -12	13- 65	VIA DE ADMINISTRACION
Enzimas de reemplazo pancreático					
1	Pancreasa, Lipasa, Amilasa	450 – 900 UI lipasa/gramo de grasa ingerida	1000 UI de lipasa/Kg/comida	1500 UI de lipasa/kg/comida	Vía oral 10 minutos antes de las comidas
Vitaminas liposolubles					
1	A	1500-5000 UI/d	5000 – 10.000 UI/d	>10.000 UI/d	Vía oral
2	D	39 – 150 UI/d	100-200 UI/d	200-400 UI/d	Vía oral
3	E	390 – 800 UI/d	800 UI/d	>800 UI/d	Vía oral
4	K	0,3mg/kg/se m	5- 10 mg/sem	20 mg/ sem	Vía Intramuscular / endovenosa

En ocasiones será necesario establecer de acuerdo a las condiciones individuales de cada paciente, sus hábitos alimenticios y co morbilidades asociadas, un plan de manejo nutricional. El control periódico de peso y talla serán indicadores que permitirán establecer al paciente dentro de una categoría de manejo nutricional para ello se establecerán controles con el nutriólogo de acuerdo a las necesidades del paciente.

Categoría	Grupo afectado	Indicaciones
-----------	----------------	--------------

Manejo habitual	Todos los pacientes con FQ	Educación nutricional, consejo dietético, enzimas pancreáticas (en IP), suplementación vitamínica (en IP)
Guía anticipatoria	Pacientes en riesgo de desbalance energético que mantienen índice P/T >90% (IP severa, infección pulmonar frecuente, crecimiento rápido).	Monitoreo de ingesta dietética, suplemento calórico, apoyo en comportamiento alimentario
Intervención de apoyo	Pacientes con disminución de la velocidad de crecimiento o índice P/T entre 85 y 90%.	Todas las anteriores y suplemento oral con suplementos hiperproteicos
Rehabilitación nutricional	Pacientes con índice P/T persistentemente <85%.	Todas las anteriores más alimentación enteral vía SNG o enterostomía
Asistencia nutricional paliativa	Pacientes con índice P/T < 75% o deterioro nutricional progresivo.	Todas las anteriores más alimentación enteral continua o nutrición parenteral total

IP: Insuficiencia pancreática

CRITERIOS DE ACCIÓN POR NIVEL DE ATENCIÓN

Nivel I	Nivel de atención II	Nivel de atención III
Vacunación y prevención Control del niño sano Si presentara sospecha clínica en base a los criterios de OMS solicitar test de sudor.	Evaluar paciente si presentara sospecha clínica en base a los criterios de OMS solicitar test de sudor.	Reconfirmar diagnóstico con estudio genético. Establecer tratamiento según grados de gravedad. Controles periódicos según gravedad de la enfermedad.
Test de sudor Positivo referir a nivel III	Test de sudor Positivo referir a nivel III	Oxigenoterapia domiciliar de ser necesario

BIBLIOGRAFIA

1. Valle P, Analysis of CFTR gene mutations and Cystic Fibrosis incidence in the Ecuadorian population. Invest Clin 48(1): 91 - 98, 200.
2. Rosenstein BL, Cystic Fibrosis diagnosis: new dilemmas for an old disorder. Pediatr Pulmonol 2002; 33:83-4
3. Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. Eur Respir J. 2004;23: 146-58
4. Cardona AM, Guía de fibrosis Quística. Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica. 2010; 1: 16-21.
5. Campbell PW, Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. Consensus Conference. Chest. 1999; 116:775-88
6. Ryan G, Nebulizer anti - pseudomonal antibiotic therapy for cystic fibrosis (Cochrane Review) The Cochrane Library 2002.
7. Segal E, Consenso Argentino de Fibrosis Quística, Arch Argent Pediatr 1999; 97 (3):188
8. Dodge J. Cystic Fibrosis nutritional consequences and management. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006; 20: 531-46